

M. Ristow

Lehrstuhl für Humanernährung, Institut für Ernährungswissenschaften,  
 Friedrich-Schiller-Universität, Jena

# Glukosestoffwechsel und Tumorwachstum

**Signifikante Einflussfaktoren bezüglich Tumorentstehung und -progression sind das Lebensalter, die individuelle Disposition und die individuelle Exposition, welche zu wesentlichen Teilen nutritive Faktoren einschließt. Die Rolle der Kohlenhydrate – hier des Monosaccharids Glukose – ist in diesem Zusammenhang von besonderem Interesse. Zum einen besteht eine positive Assoziation zwischen chronisch erhöhten Blutglukosespiegeln und Krebsinzidenz, zum zweiten gibt es Hinweise auf eine tumorfördernde Wirkung von Kohlenhydraten mit einem hohen glykämischen Index, und drittens ist auf biochemischer Ebene der zentrale Abbauweg der Glukose, die Glykolyse, seit vielen Dekaden mit der Wachstumsrate von malignen Zellen in Verbindung gebracht worden. Insbesondere auch angesichts der Renaissance dieser letztgenannten biochemisch-molekularbiologischen Beobachtungen wird der vorliegende Übersichtsartikel versuchen, zentrale Aspekte des Glukosestoffwechsels bezüglich der Wachstumsregulation von malignen Zellen und Tumoren darzustellen.**

## Kohlenhydrate

Kohlenhydrate sind zentrale Bestandteile der menschlichen Ernährung. Nach aktuellem Empfehlungsstand der Fachgesellschaften sollte eine ausgewogene Ernährung zu mindestens 50% aus möglichst komplexen Kohlenhydraten bestehen [7, 39]. Sämtliche Kohlenhydrate bestehen letztendlich aus Monosacchariden; von besonderem Interesse für die mole-

kulare Pathogenese von Tumorerkrankungen ist die Glukose [66]. Es soll in diesem Zusammenhang jedoch erwähnt werden, dass insbesondere auch für ein weiteres Monosaccharid, die Fruktose, Hinweise auf tumormodulierende Wirkungen bestehen, die jedoch in dem limitierten Rahmen dieses Übersichtsartikels nicht behandelt werden können.

Glukose hat die Eigenschaft, im Darm resorbiert und anschließend in den Blutkreislauf abgegeben zu werden. Sie ist dort als sog. Blutglukosespiegel quantifizierbar. Die Geschwindigkeit, mit der Glukose aus einem (typischerweise polysaccharidischen) Nahrungsmittel herausgelöst wird und letztendlich im Blutkreislauf erscheint, wird als glykämischer Index bezeichnet [7, 11, 13, 39]. Dieser wird relativ zu einer definitionsgemäß als 100% gesetzten, aus reiner Glukose bestehenden Testmahlzeit angegeben. Dementsprechend gibt ein niedriger glykämischer Index einen vergleichsweise langsamen Anstieg der Blutglukosekonzentration nach Aufnahme eines gegebenen Kohlenhydrats an [40]. Die so mögliche Quantifizierung der Resorbierungs- und Zirkulationsgeschwindigkeit beliebiger, inkorporierter Kohlenhydrate ermöglicht es nachfolgend, etwaige Zusammenhänge zwischen glykämischem Index der täglichen Ernährung einerseits und Prävalenz von Tumorerkrankungen andererseits zu untersuchen. Eine Reihe von epidemiologischen Studien stellt einen Zusammenhang zwischen hohem glykämischem Index und vermehrter Prävalenz von malignen Erkrankungen her [11, 19, 28, 36, 53, 74]. Zusammengefasst kann nach heutigem Erkenntnisstand davon ausgegangen werden, dass nutritive Kohlenhydrate,

welche sich durch eine rasche Metabolisierungsgeschwindigkeit (hoher glykämischer Index) kennzeichnen, als Risikofaktor für verschiedene Tumorerkrankungen angesehen werden können.

## Übergewicht, Typ-2-Diabetes und Krebs

Eine pathologische Erhöhung des Körpergewichts, auch Adipositas genannt, gilt als der wichtigste Risikofaktor für die Entstehung eines Typ-2-Diabetes [7, 20, 37, 39, 77, 78]. Die früher auch als Altersdiabetes bezeichnete Erkrankung ist durch eine verminderte Wirkung des zirkulierenden Insulins gekennzeichnet. Dieser Zustand wird als Insulinresistenz bezeichnet, geht mit Hyperinsulinämie einher und kumuliert letztlich in sekundär erhöhten Blutglukosespiegeln aufgrund unzureichender Kompensationsmechanismen. Drittens sind Typ-2-Diabetes wie auch Übergewicht mit einer Störung des oxidativen Energiestoffwechsels in Verbindung gebracht worden [59, 60, 61, 68, 82] und weisen Parallelen mit Prozessen der allgemeinen Alterung [58], d. h. unabhängig vom Vorliegen der vorgenannten Erkrankungen, auf. Der oxidative Stoffwechsel findet in eukaryoten Systemen im Wesentlichen in den Mitochondrien statt. Diese dienen der Interkonversion von verschiedenen Makronutrients sowie andererseits der Generierung von kurzfristig verfügbaren Energieäquivalenten, namentlich dem Adenosin-triphosphat (ATP) [81].

Es soll in diesem Zusammenhang insbesondere herausgestellt werden, dass die Erzeugung von ATP aus Glukose über verschiedene Wege erfolgen kann, die unten stehend näher beschrieben werden



**Abb. 1** ◀ Otto Warburg im Labor (Quelle: Archiv der Max-Planck-Gesellschaft, Berlin-Dahlem)

sollen. Die vorgenannte, epidemiologisch fundierte Assoziation von Nahrungsmitteln mit hohem glykämischen Index einerseits und erhöhter Tumorinzidenz andererseits legt nahe, dass eine Dysregulation des Blutglukosespiegels ein primärer Faktor in der Tumorentstehung oder -progression darstellen könnte. Dem entgegen steht jedoch die Tatsache, dass bei Typ-1-Diabetikern, die durch einen absoluten Insulinmangel und nachfolgend erhöhten Blutglukosespiegeln, jedoch Abwesenheit von Insulinresistenz und Hyperinsulinämie gekennzeichnet sind, nach Kenntnis des Autors *keine* erhöhte Prävalenz von malignen Erkrankungen zu finden ist. Dem gegenüber ist jedoch ein deutlicher Zusammenhang zwischen dem Vorliegen eines Typ-2-Diabetes und einer Reihe von Tumorerkrankungen dargestellt worden. Zusammengenommen legt dies nahe, dass die extrazelluläre Glukosekonzentration möglicherweise keinen direkten Einfluss auf die Prävalenz von Tumorerkrankungen zu haben scheint. Viel mehr ist davon auszugehen, dass die intrazelluläre Verfügbarkeit von Glukose, ein Kriterium, durch welches sich Typ-1- von Typ-2-Diabetikern signifikant unterscheiden, hier als zentraler Faktor angesehen werden muss. Des Weiteren ist die vorgenannte Störung des mitochondrialen Stoffwechsels ein Kriterium, welches ebenfalls für den Typ-2-Diabetes spezifisch ist bzw. beim Typ-1-Diabetiker bis-

lang nicht als Charakteristikum identifiziert werden konnte. Von besonderem Interesse vonseiten der Epidemiologie ist die Frage, ob die vorgenannte, bekannte Assoziation zwischen erhöhtem Körpergewicht und Diabetesprävalenz einen ähnlichen Confounding-Effekt bezüglich der Tumorprävalenz hat oder ob es sich hier um unabhängige Aspekte handelt. Während die Datenlage diesbezüglich nicht eindeutig ist, gibt es jedoch in den oben zitierten Studien Hinweise darauf, dass auch nach Korrektur des Körpergewichts Typ-2-Diabetes als unabhängiger Risikofaktor für eine gesteigerte Tumorprävalenz möglich erscheint. Weitere Studien werden dies analysieren und ggf. im Detail belegen müssen [10, 48, 54, 65, 69, 89].

### Glykolyse vs. Respiration

Wie eingangs erwähnt, haben eukaryote Zellen die Möglichkeit, Glukose in Abwesenheit von elementarem Sauerstoff zu verstoffwechseln oder aber die Oxidation eines Glukoseabbauprodukts, des Pyruvats, in Gegenwart von elementarem Sauerstoff vorzunehmen. Letzterer Vorgang dient der Generierung von ATP, findet in den Mitochondrien statt und wird als oxidative Phosphorylierung (OXPHOS) bezeichnet. Mitochondrien sind subzelluläre Organellen, welche mit großer Wahrscheinlichkeit aus inkorporierten Prokaryonten in der frühen Entwicklungsge-

schichte der eukaryoten Zelle entstanden sind [81].

Diese beiden alternativen Möglichkeiten der Glukoseverstoffwechslung sind für die Tumorbiologie von zentralem Interesse und wurden bereit vor mehr als 80 Jahren besonders von Otto Warburg (**Abb. 1**) als relevant herausgestellt [90, 91, 92, 93, 94]. Die Glykolyse ist ein Vorgang, welcher durch seine Unabhängigkeit von der Anwesenheit elementaren Sauerstoffs für Tumorzellen von speziellem Vorteil zu sein scheint, da sich Tumoren v. a. im Stadium eines fortgeschrittenen Größenwachstums durch eine unzureichende Versorgung mit arteriellem Blut und somit auch mit Sauerstoff, auszeichnen. Mit anderen Worten ist ein zellulärer Stoffwechsel, welcher unabhängig von den Mitochondrien ist, für die Tumorzelle ein evolutionärer Vorteil, der es ihr ermöglicht, bei vergleichsweise suboptimaler Versorgung mit gasförmigem Sauerstoff biologisch aktiv und insbesondere teilungsfähig zu bleiben [66].

Dem entgegen steht die Tatsache, dass die Glykolyse zwar unabhängig von der Verfügbarkeit gasförmigen Sauerstoffs ist, jedoch bezüglich der Ausschöpfung der in der Glukose enthaltenen Energie vergleichsweise ineffizient ist. So generiert ein Molekül Glukose bei vollständiger Oxidation in den Mitochondrien durch OXPHOS etwa 15-mal so viel ATP wie dasselbe Molekül bei einer rein glykolytischen Spaltung bis zum Laktat zu bilden in der Lage wäre [81]. Zweitens generiert die Glykolyse bei fehlender nachgeschalteter Aktivierung der Mitochondrien große Mengen an Laktat, welche, insbesondere bei mangelhafter Vaskularisierung des Tumors, zu einer Übersäuerung des Tumorgewebes führen können. Beide Einschränkungen des reinen glykolytischen Stoffwechsels sind jedoch evolutionär von untergeordneter Bedeutung angesichts des Vorteils, den eine autonom agierende Zelle bezüglich der Unabhängigkeit von der Sauerstoffversorgung erhält.

In diesem Zusammenhang sind jüngere bioinformatische Untersuchungen von Interesse, die darstellen konnten, dass biologische Systeme höherer Ordnung bevorzugt auf eine möglichst effiziente Energieausschöpfung durch Aktivierung der mitochondrialen Respiration zurückgreifen,

während im Gegensatz hierzu biologisch niedrigere Systeme, v. a. auch Einzeller, bevorzugt glykolytische Systeme aktivieren, da sie offenbar wenig übergeordnetes Interesse an einer möglichst effizienten Energieverwertung haben [62, 63]. Abgeleitet aus diesen Untersuchungen muss die prototypische Krebszelle als evolutionär zwar hoch effizientes, entwicklungsbiologisch jedoch vergleichsweise primitives System angesehen werden.

## Die Warburg-Hypothese

Die zuvor beschriebene Imbalance zwischen Glykolyse und Respiration in Tumorzellen hat im Jahre 1924 bereits der Berliner Physiologe Otto Warburg beschrieben [93]. Er stellte damals die Hypothese auf, dass eine Steigerung der Glykolyserate bzw. eine Verminderung der zellulären Respiration pathogenetisch ursächlich für die Entstehung malignen Wachstums sei. Diese Hypothese war bis in die frühen 70er Jahre des letzten Jahrhunderts Bestandteil zahlreicher wissenschaftlicher Auseinandersetzungen und geriet nachfolgend zunehmend in Vergessenheit, im Wesentlichen aufgrund der Entdeckung von Onkogenen bzw. Tumorsuppressorgenen, welche die Schwerpunktsetzung der Tumorbiologie nachhaltig verlagerten. Nichtsdestoweniger erlangte diese Hypothese seit etwa einer Dekade erneut zunehmende Aufmerksamkeit, auch aufgrund der Tatsache, dass eine Reihe von molekularen Mechanismen, unter anderem die AMP-abhängige Proteinkinase (AMPK) [25, 26, 47, 55, 84], der hypoxieinduzierbare Faktor  $1\alpha$  (HIF $1\alpha$ ) [72] und verschiedene mitochondriale Enzyme [12, 15, 16, 17, 23, 27, 29, 56, 57, 64, 76] in direktem Zusammenhang mit Krebsentstehung und Krebswachstum gebracht wurden. In jüngster Vergangenheit konnte zusätzlich das wohl prominenteste Tumorsuppressorprotein p53 mit einer Störung der mitochondrialen Funktion in direkte Verbindung gebracht werden [51]. Spätestens seit diesem Zeitpunkt besteht weitgehende Einigkeit darüber, dass spezifische Veränderungen des intrazellulären Glukosestoffwechsels in kausalem Zusammenhang mit der unkontrollierten Proliferation von Zellen stehen können [1, 2, 18, 21, 22, 66, 73, 80, 102].

## Zusammenfassung · Abstract

Onkologie 2008 · 14:22–30 DOI 10.1007/s00761-007-1289-6  
© Springer Medizin Verlag 2007

M. Ristow

### Glukosestoffwechsel und Tumorwachstum

#### Zusammenfassung

Kohlenhydrate sind zentrale Bestandteile der menschlichen Ernährung. Ihre Rolle im Zusammenhang mit der Tumorentstehung und Tumorentwicklung ist von besonderem Interesse. Nach heutigem Erkenntnisstand kann davon ausgegangen werden, dass nutritive Kohlenhydrate als Risikofaktor für verschiedene Tumorerkrankungen betrachtet werden können.

Adipositas gilt als der wichtigste Risikofaktor für die Entstehung eines Typ-2-Diabetes. Von besonderem Interesse ist vonseiten der Epidemiologie die Frage, ob die bekannte Assoziation zwischen erhöhtem Körpergewicht und Diabetesprävalenz einen ähnlichen Confounding-Effekt bezüglich der Tumoprävalenz hat. Aufbauend auf die Hypothese, dass spezifische Veränderungen des intrazellulären Glukosestoffwechsels in kausalem Zusammenhang mit der unkontrollier-

ten Proliferation von Zellen stehen können, entstand die Idee der nutritiven Intervention bzw. Kalorienrestriktion, um Entstehung und Wachstum von Tumoren zu vermeiden. Daher sind in den letzten Jahren signifikante Anstrengungen unternommen worden, Substanzen zu identifizieren, die den metabolischen Zustand einer Kalorienrestriktion simulieren können, sog. Kalorienrestriktionsmimetika. Von Interesse ist auch die hypothetische Vorstellung, dass bestimmte Ernährungsformen (ketogene Diäten), die eine spezifische Reduktion des Kohlenhydratgehalts umfassen, gleichermaßen zu einer Reduktion der Tumorzellproliferation führen könnten.

#### Schlüsselwörter

Proliferation · Glykolyse · Respiration · Glukose · Mitochondrien

### Glucose metabolism and tumor growth

#### Abstract

Carbohydrates are an essential component of human nutrition. Their role in conjunction with tumorigenesis and tumor development is of particular interest. According to the current state of knowledge, it can be assumed that nutritive carbohydrates can be regarded as a risk factor for various tumor diseases.

Obesity is considered to be the most important risk factor for developing type 2 diabetes. From an epidemiological point of view, an interesting question is whether the known association between elevated body weight and diabetes prevalence has a similar confounding effect with respect to tumor prevalence. Based on the hypothesis that specific changes of intracellular glucose metabolism could be causally linked with uncontrolled

proliferation of cells, the idea of nutritional intervention and caloric restriction arose with the aim of preventing the development and growth of tumors. In recent years considerable efforts have been expended to identify substances, which could simulate the metabolic state of caloric restriction, the so-called caloric restriction mimetics. Another intriguing hypothesis is that certain forms of nutrition (ketogenic diets), which include a specific reduction of carbohydrate content, could similarly lead to a reduction of tumor proliferation.

#### Keywords

Proliferation · Glycolysis · Respiration · Glucose · Mitochondria

Während Warburgs initiale Annahme, dass eine Verminderung der respiratorischen Aktivität der Tumorzelle ursächlich sein könnte, ebenso als Epiphänomen einer anderen, in diesem Falle dann primären Störung gesehen werden kann, stellte sich umgekehrt die Frage, ob eine Aktivierung der mitochondrialen Respirationskapazität in Inversion von Warburgs Hypothese das Wachstum maligner Zellen zu reduzieren vermag. Entsprechende Untersuchungen durch transgene Expression von Proteinen, welche die Respirationsrate von Tumorzellen zu steigern vermochten, haben in der Tat zeigen können, dass eine zwangsweise Aktivierung der Mitochondrienaktivität das Wachstum von Tumorzellen *in vitro* wie in *in vivo* erheblich zu reduzieren vermag [70, 83]. Analog hierzu konnte gezeigt werden, dass Pharmaka, welche in der Lage sind, die Oxidierung von Pyruvat in der Tumorzelle zu steigern [79] und somit eine Erhöhung der respiratorischen Rate via Erhöhung der Substratzufuhr erzielen konnten, ebenfalls eine deutliche Reduktion malignen Zellwachstums hervorzuführen vermögen [9]. Klinische Studien werden zeigen müssen, ob derartige Substanzen geeignet sind, als Chemotherapeutika eingesetzt zu werden.

## Kalorienrestriktion

Die im vorherigen Abschnitt aufgeführten Methoden zur Aktivierung der mitochondrialen Respiration bergen das Problem, dass sie entweder nach genetischer Manipulation am Trägerorganismus verlangen oder aber die Zuführung von pharmakologisch aktiven Substanzen mit unklarem Nebenwirkungsspektrum erfordern, um jeweils das Wachstum von Tumoren zu inhibieren. Dementsprechend sind sie in der klinischen Anwendung potenziell problematisch.

Im Gegensatz hierzu ist eine nutritive Intervention, die sog. Kalorienrestriktion, in Abwesenheit der Notwendigkeit von genetischen Veränderungen oder pharmakologisch aktiven Substanzen in der Lage, die Entstehung und das Wachstum von Tumoren signifikant zu verzögern und letztendlich zu einer Verlängerung der Lebenserwartung zu führen [67, 96]. Kalorienrestriktion wird als eine vermin-

derte Aufnahme von Kalorien definiert; typischerweise wird die Gesamtkalorienmenge um 20–40% des normalen Bedarfs herabgesetzt. In verschiedenen Modellorganismen, einschließlich Nagetieren und Menschenaffen, konnte die lebensverlängernde Wirkung dieser Intervention gezeigt werden, insbesondere jedoch auch die signifikante Herabsetzung der Krebsinzidenz sowie die reduzierte Größe von Tumoren in Versuchstieren unter einer derartigen Ernährung [67, 96].

Interessanterweise wurde in den vergangenen Jahren gezeigt, dass eine Kalorienrestriktion zu einer wesentlichen Modulation des Glukosestoffwechsels führt: Hier ist die Tatsache hervorzuheben, dass eine spezifische Aktivierung der Mitochondrien zu beobachten war [49, 71]. Diese Feststellung überrascht nicht, da aufgrund der oben dargestellten gesteigerten Effizienz der mitochondrialen Energiekonversion ein biologisches System förmlich gezwungen wird, seinen Energiegewinn qua Aktivierung der oxidativen Phosphorylierung (OXPHOS) zu maximieren. Die Steigerung der Respirationsrate in verschiedenen Modellorganismen stellt somit eine derzeit noch hypothetische Basis für die tumorsupprimierende Wirkung einer verminderten Kalorienzuführung dar. Des Weiteren soll nicht unerwähnt bleiben, dass diese Steigerung der mitochondrialen Aktivität im Status der Kalorienrestriktion zusätzlich zu einer vorübergehenden Induktion der Sauerstoffradikalbildung führt, die nachfolgend im Sinne eines reaktiven Prozesses eine gesteigerte Resistenz gegenüber exogenen Stressfaktoren hervorruft [71]. Insbesondere eine Induktion der sauerstoffradikaldetoxifizierenden Katalase wurde in Modellorganismen durch verminderte Zuführung von Glukose gezeigt. Ob der bereits von Warburg beschriebene Zusammenhang zwischen gesteigerter Respiration und vermindertem Krebszellwachstum auf einen derartigen Mechanismus im Sinne einer mitohormetischen Induktion der Sauerstoffradikalstressresistenz zurückzuführen ist, bleibt abzuwarten und ist derzeit Gegenstand experimenteller Untersuchungen [71].

## Kalorienrestriktionsmimetika

Da die dauerhafte Restriktion der Kalorienzufuhr für den Menschen ein wenig attraktives Interventionsmodell darstellt, sind in den letzten Jahren signifikante Anstrengungen unternommen worden, Substanzen zu identifizieren, die den metabolischen Zustand einer Kalorienrestriktion simulieren können, jedoch unabhängig von einer faktischen Reduktion der Kalorienaufnahme funktionieren sollten. Derartige Substanzen werden Kalorienrestriktionsmimetika genannt [14, 24, 32, 33]. Zur Gruppe dieser Substanzen gehört z. B. das Resveratrol, ein natürlich vorkommendes Polyphenol, welches über Aktivierung von Histondeacetylasen der Sirtuinfamilie wirkt und in jüngster Vergangenheit als wirksam bezüglich der Verlängerung der Lebenserwartung von Mäusen sowie der Kontrolle des Körpergewichts in Nagetieren eingesetzt wurde [4, 5, 41, 45, 87, 98]. Interessanterweise ist Resveratrol ebenfalls wirksam in der Kontrolle des malignen Zellwachstums [6, 31, 34, 46]. Eine weitere Substanz, die in der Onkologie bezüglich der Modulation von Tumorzellwachstumsraten erfolgreich eingesetzt wurde, gleichzeitig jedoch auch der Verlängerung der Lebenserwartung zu dienen vermag, ist die 2-Deoxyglukose, welche als Inhibitor der Glykolyse dient und zu einer vollständigen Unterbrechung des Glukosestoffwechsels führt. Diese Substanz ist ebenfalls in der Lage, eine verlängerte Lebenserwartung zu induzieren und führt bei gleichzeitiger Aktivierung der mitochondrialen Respiration zu einer deutlich verminderten Wachstumsrate von Tumorzellen und implantierten Modelltumoren [35, 38, 50, 71, 75, 95, 96, 99, 101].

Hierauf aufbauend ist vorstellbar, dass Ernährungsformen, welche eine spezifische Reduktion des Kohlenhydratgehalts umfassen, gleichermaßen zu einer Reduktion der Tumorzellproliferation führen können. Ob diese sog. ketogenen Diäten den wissenschaftlichen Nachweis in entsprechend validierten, klinischen Studien Stand halten können, bleibt jedoch abzuwarten [3, 8, 30, 42, 43, 44, 52, 85, 86, 88, 97, 100].

## Fazit für die Praxis

Die in den vergangenen Jahren weiter ausgebauten Evidenz bezüglich der Relevanz des Kohlenhydrat- und insbesondere Glukosestoffwechsels in der Proliferationsmodulation maligner Zellen eröffnet eine Reihe von derzeit überwiegend hypothetischen Möglichkeiten zur Prävention maligner Erkrankungen sowie der supportiven Therapie bereits bestehender Tumoren, v. a. hinsichtlich einer gezielten Wachstumsinhibierung. Die direkte Beeinflussbarkeit des mitochondrialen Stoffwechsels durch nutritive wie auch möglicherweise bewegungstherapeutische Maßnahmen, andererseits jedoch auch über die zu erweiternde Familie der Kalorienrestriktionsmimetika, wird in Zukunft signifikante Optionen hinsichtlich der metabolischen Modulation maligner Erkrankungen eröffnen.

## Korrespondenzadresse

Prof. Dr. M. Ristow



Lehrstuhl für Humanernährung,  
Institut für Ernährungswissenschaften,  
Friedrich-Schiller-Universität  
Dornburger Straße 29,  
07743 Jena  
michael.ristow@mristow.org

**Interessenkonflikt.** Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

- Ashrafian H (2006) Cancer's sweet tooth: the Janus effect of glucose metabolism in tumorigenesis. *Lancet* 367: 618–621
- Baggetto LG (1992) Deviant energetic metabolism of glycolytic cancer cells. *Biochimie* 74: 959–974
- Baron A, Migita T, Tang D, Loda M (2004) Fatty acid synthase: a metabolic oncogene in prostate cancer? *J Cell Biochem* 91: 47–53
- Bass TM, Weinkove D, Houthoofd K et al. (2007) Effects of resveratrol on lifespan in *Drosophila melanogaster* and *Caenorhabditis elegans*. *Mech Ageing Dev* 128: 546–552
- Baur JA, Pearson KJ, Price NL et al. (2006) Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature* 444: 337–342
- Baur JA, Sinclair DA (2006) Therapeutic potential of resveratrol: the in vivo evidence. *Nat Rev Drug Discov* 5: 493–506
- Biesalski HK, Fürst P, Kasper H (2004) Ernährungsmedizin. 3rd edn. Thieme, Stuttgart
- Bloch-Frankenthal L, Langan J, Morris HP, Weinhouse S (1965) Fatty acid oxidation and ketogenesis in transplantable liver tumors. *Cancer Res* 25: 732–736
- Bonnet S, Archer SL, Allalunis-Turner J et al. (2007) A mitochondria-K<sup>+</sup> channel axis is suppressed in cancer and its normalization promotes apoptosis and inhibits cancer growth. *Cancer Cell* 11: 37–51
- Bowker SL, Majumdar SR, Veugelers P, Johnson JA (2006) Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin. *Diabetes Care* 29: 254–258
- Brand-Miller JC (2003) Glycemic load and chronic disease. *Nutr Rev* 61: S49–S55
- Carew JS, Huang P (2002) Mitochondrial defects in cancer. *Mol Cancer* 1: 9
- Chantelau E (2000) The glycemic index of carbohydrate foods: An update from a diabetologist's perspective. *Akt Ernähr Med* 25: 176–185
- Chen D, Guarente L (2007) SIR2: a potential target for calorie restriction mimetics. *Trends Mol Med* 13: 64–71
- Copeland WC, Wachsmann JT, Johnson FM, Penta JS (2002) Mitochondrial DNA alterations in cancer. *Cancer Invest* 20: 557–569
- Dorward A, Sweet S, Moorehead R, Singh G (1997) Mitochondrial contributions to cancer cell physiology: redox balance, cell cycle, and drug resistance. *J Bioenerg Biomembr* 29: 385–392
- Eng C, Kiuru M, Fernandez MJ, Aaltonen LA (2003) A role for mitochondrial enzymes in inherited neoplasia and beyond. *Nat Rev Cancer* 3: 193–202
- Esteban MA, Maxwell PH (2005) HIF, a missing link between metabolism and cancer. *Nat Med* 11: 1047–1048
- Evans JM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM et al. (2005) Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *BMJ* 330: 1304–1305
- Flier JS (2004) Obesity wars: molecular progress confronts an expanding epidemic. *Cell* 116: 337–350
- Ganther HE (1999) Selenium metabolism, selenoproteins and mechanisms of cancer prevention: complexities with thioredoxin reductase. *Carcinogenesis* 20: 1657–1666
- Golshani S (1992) Insulin, growth factors, and cancer cell energy metabolism: an hypothesis on oncogene action. *Biochem Med Metab Biol* 47: 108–115
- Gottlieb E, Tomlinson IP (2005) Mitochondrial tumour suppressors: a genetic and biochemical update. *Nat Rev Cancer* 5: 857–866
- Guarente L (2006) Sirtuins as potential targets for metabolic syndrome. *Nature* 444: 868–874
- Hardie DG (2003) Minireview: the AMP-activated protein kinase cascade: the key sensor of cellular energy status. *Endocrinology* 144: 5179–5183
- Hardie DG, Hawley SA, Scott JW (2006) AMP-activated protein kinase—development of the energy sensor concept. *J Physiol* 574: 7–15
- Hervouet E, Godinot C (2006) Mitochondrial disorders in renal tumors. *Mitochondrion* 6: 105–117
- Higginbotham S, Zhang ZF, Lee IM et al. (2004) Dietary glycemic load and risk of colorectal cancer in the Women's Health Study. *J Natl Cancer Inst* 96: 229–233
- Hoberman HD (1975) Is there a role for mitochondrial genes in carcinogenesis? *Cancer Res* 35: 3332–3335
- Holm E, Hagmuller E, Staedt U et al. (1995) Substrate balances across colonic carcinomas in humans. *Cancer Res* 55: 1373–1378
- Hwang JT, Kwak DW, Lin SK et al. (2007) Resveratrol induces apoptosis in chemoresistant cancer cells via modulation of AMPK signaling pathway. *Ann NY Acad Sci* 1095: 441–448
- Ingram DK, Anson RM, Cabo R de et al. (2004) Development of calorie restriction mimetics as a longevity strategy. *Ann NY Acad Sci* 1019: 412–423
- Ingram DK, Zhu M, Mamczarz J et al. (2006) Calorie restriction mimetics: an emerging research field. *Ageing Cell* 5: 97–108
- Jang M, Cai L, Udeani GO et al. (1997) Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes. *Science* 275: 218–220
- Jelluma N, Yang X, Stokoe D et al. (2006) Glucose withdrawal induces oxidative stress followed by apoptosis in glioblastoma cells but not in normal human astrocytes. *Mol Cancer Res* 4: 319–330
- Jenkins DJ, Kendall CW, Augustin LS et al. (2002) Glycemic index: overview of implications in health and disease. *Am J Clin Nutr* 76: 266S–273S
- Kahn CR (1994) Banting Lecture. Insulin action, diabetes, and the cause of type II diabetes. *Diabetes* 43: 1066–1084
- Kang HT, Hwang ES (2006) 2-Deoxyglucose: an anticancer and antiviral therapeutic, but not any more a low glucose mimetic. *Life Sci* 78: 1392–1399
- Kasper H (2004) Ernährungsmedizin und Diätetik. 10th edn. Urban & Fischer, München Jena
- Kendall CW, Augustin LS, Emam A et al. (2006) The glycemic index: methodology and use. *Nestle Nutr Workshop Ser Clin Perform Programme* 11: 43–53; discussion 53–56
- Kim D, Nguyen MD, Dobbin MM et al. (2007) SIRT1 deacetylase protects against neurodegeneration in models for Alzheimer's disease and amyotrophic lateral sclerosis. *EMBO J* 26: 3169–3179
- Klotz LO, Venkataswaram V, Haddad A, Fleshner N (2005) An „Atkins“ style high fat-low carbohydrate diet inhibits proliferation of prostate cancer in a xenograft model. Paper presented at: 2005 Prostate Cancer Symposium (American Society of Clinical Oncology (ASCO))
- Kuhajda FP (2006) Fatty acid synthase and cancer: new application of an old pathway. *Cancer Res* 66: 5977–5980
- Kuhajda FP, Jenner K, Wood FD et al. (1994) Fatty acid synthesis: a potential selective target for anti-neoplastic therapy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 91: 6379–6383
- Lagouge M, Argmann C, Gerhart-Hines Z et al. (2006) Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1alpha. *Cell* 127: 1091–1093
- Le Corre L, Chalabi N, Delort L et al. (2006) Differential expression of genes induced by resveratrol in human breast cancer cell lines. *Nutr Cancer* 56: 193–203
- Leclerc I, Silva Xavier G da, Rutter GA (2002) AMP- and stress-activated protein kinases: key regulators of glucose-dependent gene transcription in mammalian cells? *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol* 71: 69–90
- Limburg PJ, Vierkant RA, Fredericksen ZS et al. (2006) Clinically confirmed type 2 diabetes mellitus and colorectal cancer risk: a population-based, retrospective cohort study. *Am J Gastroenterol* 101: 1872–1879
- Lin SJ, Kaeberlein M, Andalis AA et al. (2002) Calorie restriction extends *Saccharomyces cerevisiae* lifespan by increasing respiration. *Nature* 418: 344–348
- Maschek G, Savaraj N, Priebe W et al. (2004) 2-deoxy-D-glucose increases the efficacy of adriamycin and paclitaxel in human osteosarcoma and non-small cell lung cancers in vivo. *Cancer Res* 64: 31–34

51. Matoba S, Kang JG, Patino WD et al. (2006) p53 regulates mitochondrial respiration. *Science* 312: 1650–1653
52. McBain JA, Eastman A, Nobel CS, Mueller GC (1997) Apoptotic death in adenocarcinoma cell lines induced by butyrate and other histone deacetylase inhibitors. *Biochem Pharmacol* 53: 1357–1368
53. Michaud DS, Liu S, Giovannucci E et al. (2002) Dietary sugar, glycemic load, and pancreatic cancer risk in a prospective study. *J Natl Cancer Inst* 94: 1293–1300
54. Michels KB, Solomon CG, Hu FB et al. (2003) Type 2 diabetes and subsequent incidence of breast cancer in the Nurses' Health Study. *Diabetes Care* 26: 1752–1758
55. Motoshima H, Goldstein BJ, Igata M, Araki E (2006) AMPK and cell proliferation – AMPK as a therapeutic target for atherosclerosis and cancer. *J Physiol* 574: 63–71
56. Nijtmans LG, Artal SM, Grivell LA, Coates PJ (2002) The mitochondrial PHB complex: roles in mitochondrial respiratory complex assembly, ageing and degenerative disease. *Cell Mol Life Sci* 59: 143–155
57. Penta JS, Johnson FM, Wachsmen JT, Copeland WC (2001) Mitochondrial DNA in human malignancy. *Mutat Res* 488: 119–133
58. Petersen KF, Befroy D, Dufour S et al. (2003) Mitochondrial dysfunction in the elderly: possible role in insulin resistance. *Science* 300: 1140–1142
59. Petersen KF, Dufour S, Befroy D et al. (2004) Impaired mitochondrial activity in the insulin-resistant offspring of patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 350: 664–671
60. Petersen KF, Dufour S, Savage DB et al. (2007) The role of skeletal muscle insulin resistance in the pathogenesis of the metabolic syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104: 12587–12594
61. Petersen KF, Dufour S, Shulman GI (2005) Decreased insulin-stimulated ATP synthesis and phosphate transport in muscle of insulin-resistant offspring of type 2 diabetic parents. *PLoS Med* 2: e233
62. Pfeiffer T, Schuster S (2005) Game-theoretical approaches to studying the evolution of biochemical systems. *Trends Biochem Sci* 30: 20–25
63. Pfeiffer T, Schuster S, Bonhoeffer S (2001) Cooperation and competition in the evolution of ATP-producing pathways. *Science* 292: 504–507
64. Preston TJ, Abadi A, Wilson L, Singh G (2001) Mitochondrial contributions to cancer cell physiology: potential for drug development. *Adv Drug Deliv Rev* 49: 45–61
65. Richardson LC, Pollack LA (2005) Therapy insight: Influence of type 2 diabetes on the development, treatment and outcomes of cancer. *Nat Clin Pract Oncol* 2: 48–53
66. Ristow M (2006) Oxidative metabolism in cancer growth. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 9: 339–345
67. Ristow M, Birringer M, Schulz T (2007) Prävention von Krankheiten und Steigerung der Lebenserwartung durch Kalorierestriktion. [Calorie Restriction Mediates Increased Disease Resistance and Life Expectancy]. *Akt Ernähr Med* 32: 104–109
68. Roden M (2005) Muscle triglycerides and mitochondrial function: possible mechanisms for the development of type 2 diabetes. *Int J Obes (Suppl 2) (Lond)* 29: S111–S115
69. Schienkiewitz A, Schulze MB, Hoffmann K et al. (2006) Body mass index history and risk of type 2 diabetes: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study. *Am J Clin Nutr* 84: 427–433
70. Schulz TJ, Thierbach R, Voigt A et al. (2006) Induction of oxidative metabolism by mitochondrial frataxin inhibits cancer growth: Otto Warburg revisited. *J Biol Chem* 281: 977–981
71. Schulz TJ, Zarse K, Voigt A et al. (in press) Glucose restriction extends *Caenorhabditis elegans* life span by inducing mitochondrial respiration and increasing oxidative stress. *Cell Metab*: DOI 10.1016/j.cmet.2007.1008.1011
72. Semenza GL, Artemov D, Bedi A et al. (2001) The metabolism of tumours: 70 years later. *Novartis Found Symp* 240: 251–260; discussion 260–254
73. Shaw RJ (2006) Glucose metabolism and cancer. *Curr Opin Cell Biol* 18: 598–608
74. Sieri S, Pala V, Brighenti F et al. (2007) Dietary glycemic index, glycemic load, and the risk of breast cancer in an Italian prospective cohort study. *Am J Clin Nutr* 86: 1160–1166
75. Singh D, Banerji AK, Dwarakanath BS et al. (2005) Optimizing cancer radiotherapy with 2-deoxy-D-glucose dose escalation studies in patients with glioblastoma multiforme. *Strahlenther Onkol* 181: 507–514
76. Singh KK (2004) Mitochondrial dysfunction is a common phenotype in aging and cancer. *Ann N Y Acad Sci* 1019: 260–264
77. Spiegelman BM, Flier JS (1996) Adipogenesis and obesity: rounding out the big picture. *Cell* 87: 377–389
78. Spiegelman BM, Flier JS (2001) Obesity and the regulation of energy balance. *Cell* 104: 531–543
79. Stacpoole PW (1989) The pharmacology of dichloroacetate. *Metabolism* 38: 1124–1144
80. Stine KE (2003) On-line review: Energy metabolism and cancer
81. Stryer L (1995) *Biochemistry*. Freeman and Company, New York
82. Szendroedi J, Schmid AI, Chmelik M et al. (2007) Muscle mitochondrial ATP synthesis and glucose transport/phosphorylation in type 2 diabetes. *PLoS Med* 4: e154
83. Thierbach R, Schulz TJ, Isken F et al. (2005) Targeted disruption of hepatic frataxin expression causes impaired mitochondrial function, decreased life span, and tumor growth in mice. *Hum Mol Genet* 14: 3857–3864
84. Thoreen CC, Sabatini DM (2005) AMPK and p53 help cells through lean times. *Cell Metab* 1: 287–288
85. Tisdale MJ, Brennan RA, Fearon KC (1987) Reduction of weight loss and tumour size in a cachexia model by a high fat diet. *Br J Cancer* 56: 39–43
86. Tronstad KJ, Gjertsen BT, Krakstad C et al. (2003) Mitochondrial-targeted fatty acid analog induces apoptosis with selective loss of mitochondrial glutathione in promyelocytic leukemia cells. *Chem Biol* 10: 609–618
87. Ungvari Z, Orosz Z, Rivera A et al. (2007) Resveratrol increases vascular oxidative stress resistance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 292: H2417–H2424
88. Van de Sande T, Roskams T, Lerut E et al. (2005) High-level expression of fatty acid synthase in human prostate cancer tissues is linked to activation and nuclear localization of Akt/PKB. *J Pathol* 206: 214–219
89. Vona-Davis L, Howard-McNatt M, Rose DP (2007) Adiposity, type 2 diabetes and the metabolic syndrome in breast cancer. *Obes Rev* 8: 395–408
90. Warburg O (1930) *The metabolism of tumours*. Constable, London
91. Warburg O (1956a) On respiratory impairment in cancer cells. *Science* 124: 269–270
92. Warburg O (1956b) On the origin of cancer cells. *Science* 123: 309–314
93. Warburg O, Posener K, Negelein E (1924) Über den Stoffwechsel der Tumoren (On metabolism of tumors). *Biochem Z* 152: 319–344
94. Warburg O, Wind F, Negelein E (1926) The metabolism of tumors in the body. *J Gen Physiol* 8: 519–530
95. Weindruch R, Keenan KP, Carney JM et al. (2001) Caloric restriction mimetics: metabolic interventions. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 56: 20–33
96. Weindruch R, Walford RL (1988) The retardation of aging and disease by dietary restriction. C.C Thomas, Springfield, Illinois
97. Weinhouse S, Langan J, Shatton JA, Morris HP (1973) Fatty acids as metabolic fuels of cancer cells. In: Wood JG (ed) *Tumor lipids*. American Oil Chemists Society Press, Chicago, pp 14–20
98. Zang M, Xu S, Maitland-Toolan KA et al. (2006) Polyphenols stimulate AMP-activated protein kinase, lower lipids, and inhibit accelerated atherosclerosis in diabetic LDL receptor-deficient mice. *Diabetes* 55: 2180–2191
99. Zhang XD, Deslandes E, Villedieu M et al. (2006) Effect of 2-deoxy-D-glucose on various malignant cell lines in vitro. *Anticancer Res* 26: 3561–3566
100. Zhou W, Mukherjee P, Kiebish MA et al. (2007) The calorically restricted ketogenic diet, an effective alternative therapy for malignant brain cancer. *Nutr Metab (London)* 4: 5
101. Zhu Z, Jiang W, McGinley JN, Thompson HJ (2005) 2-Deoxyglucose as an energy restriction mimetic agent: effects on mammary carcinogenesis and on mammary tumor cell growth in vitro. *Cancer Res* 65: 7023–7030
102. Zu XL, Guppy M (2004) Cancer metabolism: facts, fantasy, and fiction. *Biochem Biophys Res Commun* 313: 459–465